



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 01 306 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 D 498/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/535
// (C07D 498/04,
267:06,235:00)

⑳ Aktenzeichen: 199 01 306.3
㉔ Anmeldetag: 15. 1. 1999
㉕ Offenlegungstag: 20. 7. 2000

DE 199 01 306 A 1

㉑ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉒ Erfinder:
Bartel, Stephan, Dr., 51515 Kürten, DE; Raddatz,
Siegfried, Dr., 51065 Köln, DE; Härter, Michael, Dr.,
42489 Wülfrath, DE; Rosentreter, Ulrich, Dr., 42349
Wuppertal, DE; Wild, Hanno, Dr., 42113 Wuppertal,
DE; Endermann, Rainer, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Kroll, Hein-Peter, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Neue Oxazolidinone
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als
Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimit-
tel.

USSN 10/772,860 PC25655A

DE 199 01 306 A 1

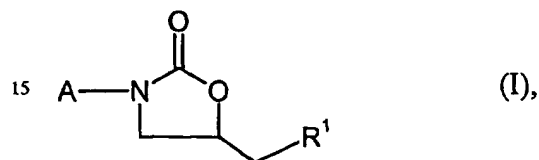
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

- 5 Aus den Publikationen US-5 254 577, US-4 705 799, EP-311 090, EP-312 000 und C. H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoffsubstituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP-609 905-A1 sowie Oxazolidinone mit 4-Azolyphenylresten aus WO 96/23 788 und WO 97/31 917 bekannt.

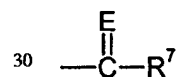
- 10 Ferner sind in der EP-609 441 und EP-657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP-645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)



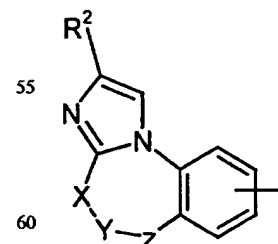
in welcher

- 20 R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^3$, $-O-SO_2-R^4$ oder $-NR^5R^6$ steht, worin
 R^3 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl bedeutet,
 R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten, oder
 R^5 Wasserstoff bedeutet, und
 R^6 einen Rest der Formel



bedeutet,
 worin

- E ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
 R^7 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Trifluormethyl bedeutet, oder
 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R^7 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind, oder
 R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
 45 O substituiert ist,
 oder
 R^7 einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ bedeutet,
 worin
 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 50 bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphinol substituiert ist,
 A für einen Rest der Formel



steht, worin

- R^2 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch
 65 Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind,

oder

R^2 Reste der Formeln $-O-R^{10}$, $-CO-R^{11}$ oder $-NR^{12}R^{13}$ bedeutet, worin

R^{10} Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R^{11} Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, oder

R^{11} eine Gruppe der Formel $-NR^{14}R^{15}$ bedeutet, worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{16}$ oder $-CM-NR^{17}R^{18}$ bedeuten, worin

R^{16} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

M ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder R^{12} Wasserstoff bedeutet

und

R^{13} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

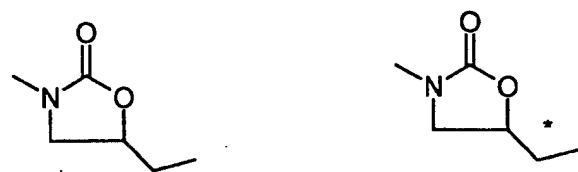
R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt werden aus $-CH_2-$, $-O-$ und $-S-$, mit der Maßgabe, daß höchstens eines von X, Y und Z $-O-$ oder $-S-$ ist,

und deren Salze und N-Oxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomere oder Diastereomere oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomere in bekannter Weise in die stereoisomere einheitlichen Bestandteile trennen.

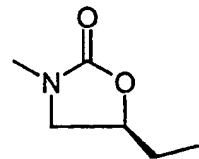
Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



(A) (Racemat)

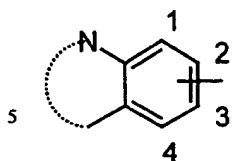
(B) (Enantiomer)

Das Enantiomer B weist bevorzugt die S-Konfiguration auf.



(S)-Enantiomer

Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidingerüst über die im folgenden Schema mit 2 bis 3 bezifferten Positionen angebunden werden:



Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinonengerüst in der Position 3 angebunden.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen
 10 Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Aromatischer Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen 5- bis 7- bevorzugt 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Beispielsweise werden genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl. Bevorzugt sind Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl und Oxazolyl. Ein 5- bis 6-gliedriger, gesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für einen Morpholinyl-, Piperidinyl- und Pyrrolidinylring. Bevorzugt ist ein Morpholinylring.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^3$, $-O-SO_2-R^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

40 worin

R^3 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

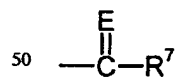
R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten,

oder

45 R^5 Wasserstoff bedeutet,

und

R^6 einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

E ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

55 R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R^7 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

65 oder

R^7 einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ bedeutet,

worin

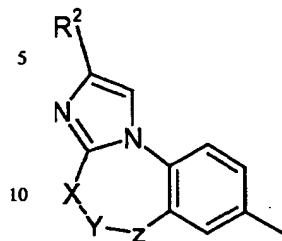
R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, und
 R^2 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, oder 5
 R^2 Reste der Formeln $O-R^{10}$, $-CO-R^{11}$ oder $-NR^{12}-R^{13}$ bedeutet,
 worin
 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
 R^{11} Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder 10
 R^{11} eine Gruppe der Formel $-NR^{14}R^{15}$ bedeutet,
 worin
 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, 15
 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{16}$ bedeuten,
 worin
 R^{16} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, und deren Salze und N-Oxide. 20
 Noch bevorzugter sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher
 R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^3$, $-O-SO_2-R^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,
 worin
 R^3 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, 25
 R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten,
 oder
 R^5 Wasserstoff bedeutet,
 und
 R^6 einen Rest der Formel 30

$$\begin{array}{c} E \\ || \\ -C-R^7 \end{array}$$

 bedeutet, 35
 worin
 E ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
 und
 R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder 40
 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder
 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R^7 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind, 45
 oder
 R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzoyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist, 50
 oder
 R^7 einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ bedeutet, worin
 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, und
 R^2 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, 55
 R^2 Reste der Formeln $O-R^{10}$, $-CO-R^{11}$ oder $NR^{12}R^{13}$ bedeutet, worin
 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, 60
 R^{11} Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder
 R^{11} eine Gruppe der Formel $-NR^{14}R^{15}$ bedeutet, worin
 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, 65
 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{16}$ bedeuten, worin
 R^{16} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin A eine Gruppe der Formel



ist.

Weiterhin sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, worin

- 15 X, Y und Z -CH₂- sind, oder
X und Z -CH₂- sind und Y -O- ist.

Des weiteren sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, worin R² Wasserstoff ist und Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R¹ für -NR³R⁶ steht, worin R³ Wasserstoff und R⁶-CO-R⁷ ist und R⁷ (C₁-C₆)Alkyl ist.

- 20 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

A-NO₂ (II)

25

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

- 30 A-NH₂ (III)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

35

A-NH-CO₂-CH₂-C₆H₅ (IV)

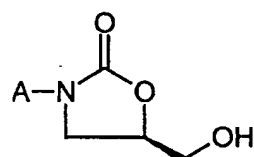
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

40 herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

45



(Ia)

50 in welcher

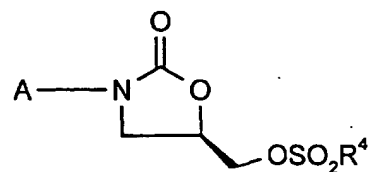
A die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

und/oder

[B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

55



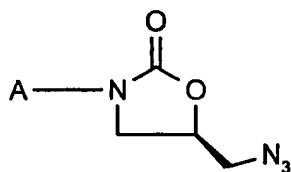
(Ib)

60

in welcher

- 65 A und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



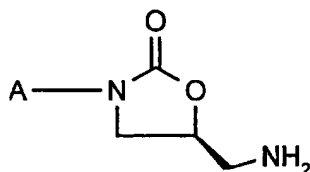
(Ic)

5

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,
herstellt,

10

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit $(C_1-C_4-O)_3P$ oder Ph_3P , vorzugsweise $(CH_3O)_3P$ in inerten Lösemitteln,
und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

(Id)

15

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,
überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V) 25

D-CO-R⁷ (V)

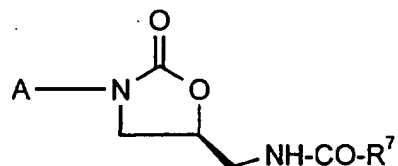
in welcher

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat
und

30

D für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁹ steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



(Ie)

35

in welcher

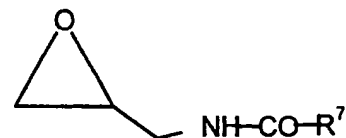
A und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,
herstellt,

oder

[C] im Fall R¹ = -NH-CO-R⁷

45

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



(VI)

50

in welcher

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat,

55

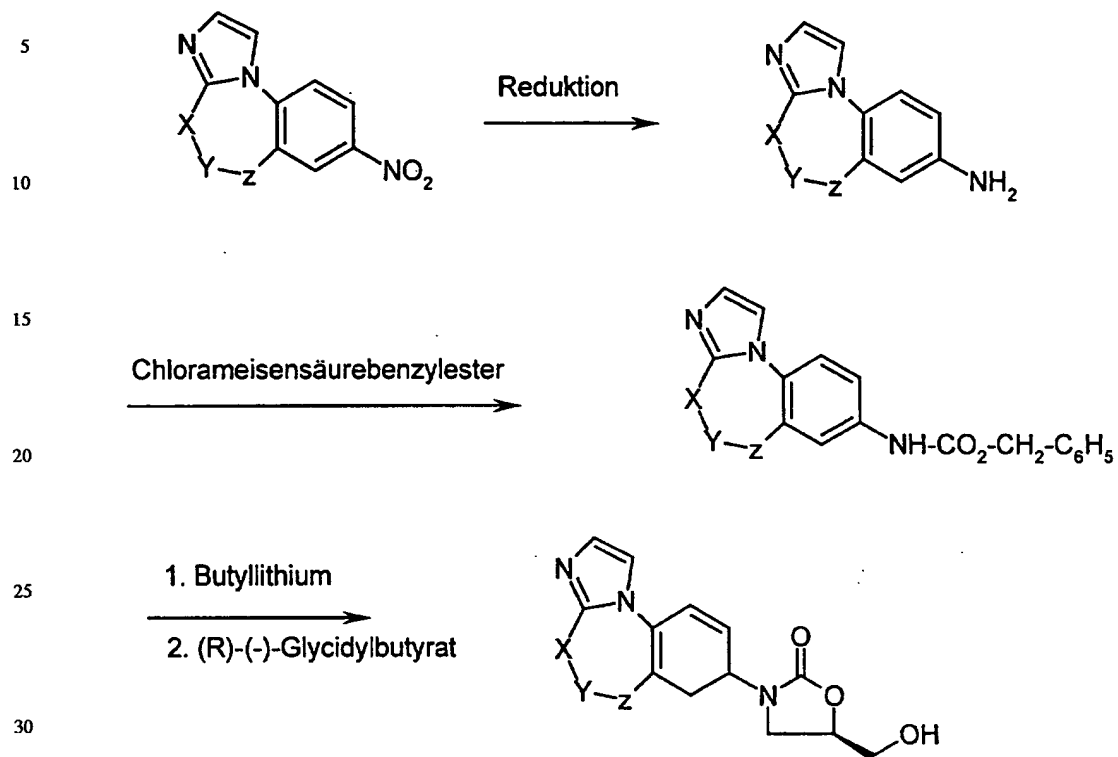
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen oder racemischen, substituierten Hydroxy-Amiden umsetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden, und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

60

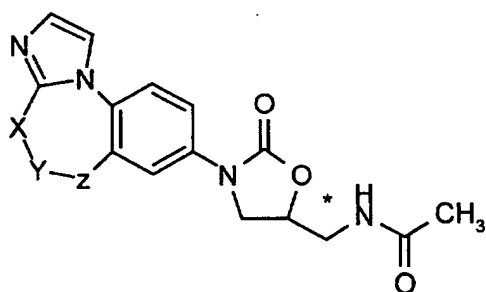
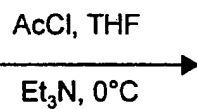
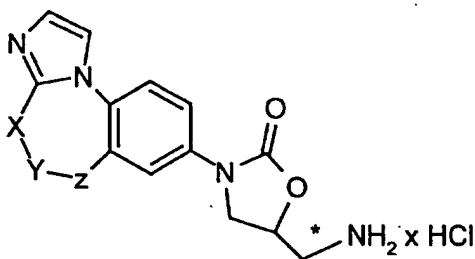
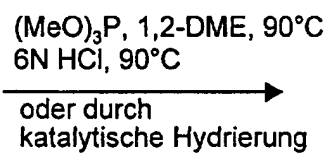
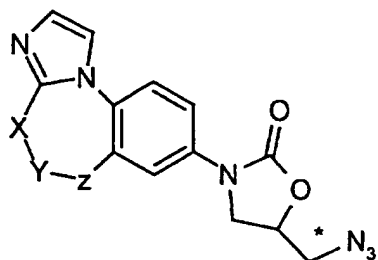
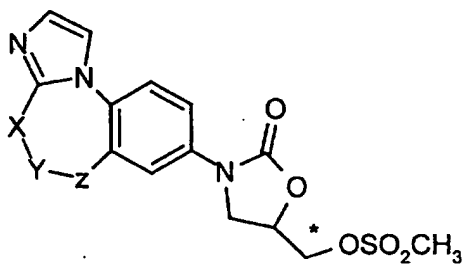
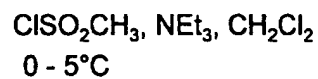
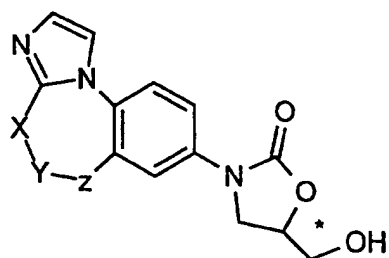
65

[A]



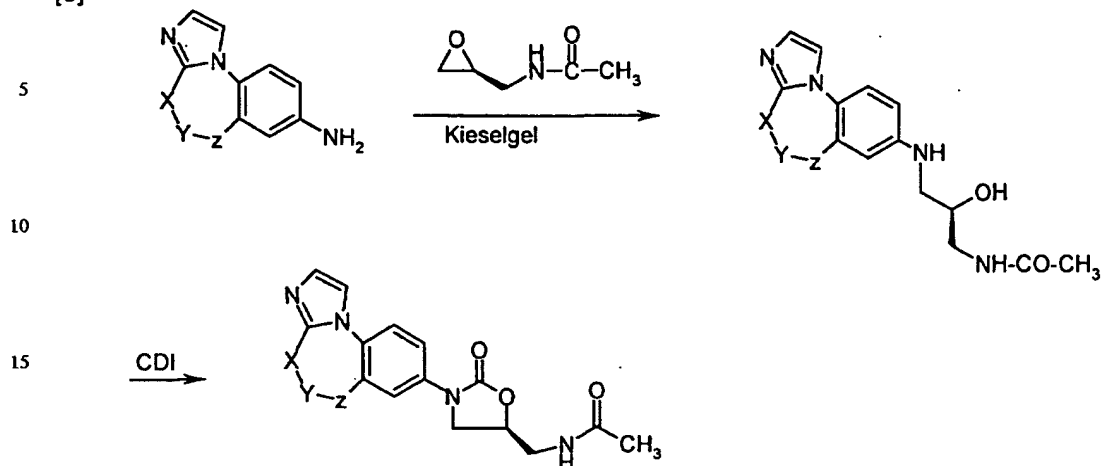
worin X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

[B]



worin X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

[C]



20 worin X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen oder Ammoniumformiat oder deren Gemischen mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchgeführt werden.

25 Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriimid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

30 Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einer der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

35 Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0°C .

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

40 Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise Lithiumbis(trimethylsilyl)amid oder n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt.

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C , vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

45 Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert.-Butylmethylether oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriimid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

55 Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten für das Verfahren [B] die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridin oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

60 Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß.

65 Als Hilfsmittel zur Umsetzung mit dem Epoxid eignen sich schwach saure Katalysatoren, z. B. Kieselgel oder Reaktionsführung unter Druck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie

Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid. Bevorzugt ist Carbonyldiimidazol (CDI).

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis $+100^{\circ}\text{C}$, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Erfindung betrifft ferner Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II)

A-NO₂ (II)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, sowie Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (III)

A-NH₂ (III)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat.

Die Herstellung der Zwischenprodukte erfolgt analog zu den Verfahren der Beispiele 1 und 2 ausgehend von den entsprechenden Verbindungen, die literaturbekannt sind. Literaturstellen, in denen die Darstellung der Ausgangsverbindungen beschrieben sind:

CAS 22246-45-3 (für Bsp. 1a): B. Smith, J. Org. Chem. 26, 27 (1961); P. Nuhn et al., Arch. Pharm. 327, 99 (1994).

CAS 3693-08-1 (für Bsp. 2a): E. Testa et al., Farmaco Ed. Sci. 20, 323 (1965).

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1 : 250 verdünnt wurden. Zu 100 ml der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 ml Inokulationslösung gegeben.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert (mg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$)

Bsp.-Nr.	S. aureus 133
1	2
2	2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Keime und einige spezielle gramnegative Bakterien sowie Mycobacterien, Corynebakterien, Haemophilus Influenzae, Mycoplasmen und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime und gramnegative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

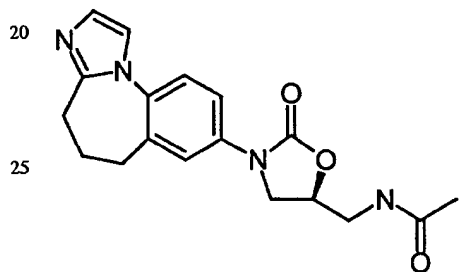
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

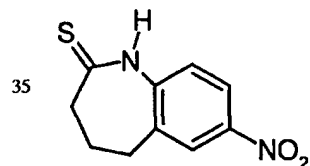
Beispiele

Beispiel 1

(5S)-N-(Imidazo[2,1-a]-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-7-yl)-5-acetamidomethyl-1,3-oxazolidin-2-on



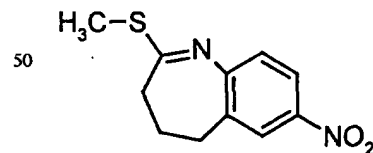
a) 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-2-thion



2.65 g (12.85 mmol) 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin (CAS 22246-45-3) und 0.60 g (7.71 mmol) Lawessons Reagenz werden in 70 ml trockenem Toluol gelöst und 1.5 Stunden unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur fällt das Produkt aus und wird abfiltriert. Es werden 1.50 g (6.75 mmol, 53% Ausbeute) eines gelben Feststoffs erhalten.

R_f: 0.47 (Cyclohexan/Essigester, 2 : 1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.07 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.29 (1H, s), 2.80 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.26 (2H, quint). MS (EI, m/z): 222 (M⁺).

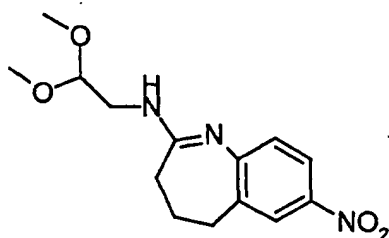
b) 2-Methylsulfanyl-7-nitro-4,5-dihydro-3H-benzoazepin



Eine Lösung von 1.22 g (5.49 mmol) 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-2-thion in 30 ml trockenem Aceton wird bei Raumtemperatur mit 1.52 g (10.98 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und tropfenweise mit 0.51 ml (8.23 mmol) Methyljodid versetzt. Nach zwei Stunden wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Es wird nacheinander mit 5%iger wässriger Natrium-dihydrogenphosphat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Natriumsulfat wird der Essigester abgedampft. Es werden 1.20 g (5.07 mmol, 87% Ausbeute) eines blaßgelben Feststoffs erhalten.

R_f: 0.59 (Cyclohexan/Essigester, 2 : 1). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.13 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 7.13 (1H, s), 2.59 (2H, t), 2.47 (3H, s), 2.32 (2H, quint), 2.25 (2H, t). MS (EI, m/z): 226 (M⁺).

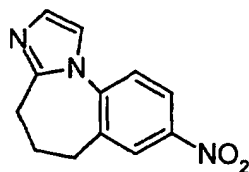
c) 2-(2,2-Dimethoxyethyl)amino-7-nitro-4,5-dihydro-3H-benzazepin



Eine Lösung von 1.10 g (4.66 mmol) 2-Methylsulfonyl-7-nitro-4,5-dihydro-3H-benzazepin und 0.80 ml (6.98 mmol) Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal in 40 ml Ethanol wird 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Es wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Filtration wird die Lösung eingedampft. Der verbleibende feste Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Flash-Chromatographie, Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 2 : 1). Es werden 573 mg (2.42 mmol, 49% Ausbeute) des Ausgangsmaterials und 598 mg (2.04 mmol, 43% Ausbeute) des gewünschten Produktes in Form eines beigefarbenen Feststoffs erhalten.

R_f: 0.37 (Essigester). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.99 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.61 (1H, t), 6.89 (1H, d), 4.61 (1H, t), 3.41 (1H, t), 3.31 (6H, s), 2.56 (2H, t), 2.17 (4H, m). MS (CI, NH₃, m/z): 394 (M+H⁺).

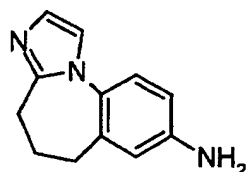
d) Imidazo[2,1-a]-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin



Eine Lösung von 550 mg (1.87 mmol) 2-(2,2-Dimethoxyethyl)amino-7-nitro-4,5-dihydro-3H-benzazepin in 9.6 ml Methanol wird mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure versetzt und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2-molarer Natronlauge neutralisiert. Das Produkt fällt dabei aus und wird abfiltriert. Es wird mit Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 355 mg (1.55 mmol, 83% Ausbeute) eines blaß beigefarbenen Feststoffs erhalten.

R_f: 0.51 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). MS (EI, m/z): 229 (M⁺).

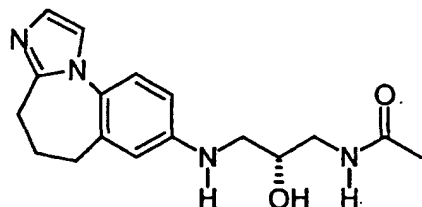
e) Imidazo[2,1-a]-7-amino-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin



Eine Lösung von 352.8 mg (1.54 mmol) Imidazo[2,1-a]-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin in 20 ml Methanol wird mit 43 mg Palladium auf Kohle (10%) und 970.4 mg (15.39 mmol) Ammoniumformiat versetzt und in ein auf 75°C vorgeheiztes Ölbad gehängt. Nach 15 Stunden läßt man abkühlen und das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird vom Lösemittel befreit und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird zweimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels verbleiben 99.6 mg (0.50 mmol, 33% Ausbeute) eines beigefarbenen Feststoffs.

R_f: 0.40 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.27 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.54 (1H, s), 6.53 (1H, d), 5.27 (2H, br s), 2.58 (2H, t), 2.33 (2H, t), 2.10 (2H, quint). MS (EI, m/z): 199 (M⁺).

f) (2R)-1-(Imidazo[2,1-a]-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin-7-yl)amino-3-acetamido-propan-2-ol

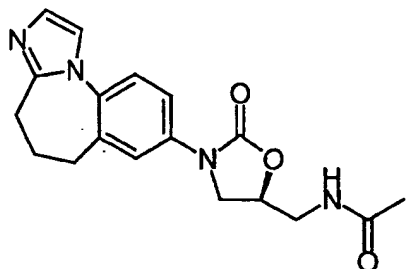


Eine Lösung von 99.6 mg (0.50 mmol) Imidazo[2,1-a]-7-amino-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin in 20 ml Dichlorme-

than wird mit 60.4 mg (0.53 mmol) (2S)-N-Acetyl-2,3-epoxyaminopropan und 600 mg Kieselgel versetzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 15 Stunden lang stehen gelassen. Anschließend wird das Produkt chromatographisch isoliert (Flash-Chromatographie, Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 100 : 5). Es werden 36.2 mg (0.18 mmol, 36% Ausbeute) des Ausgangsmaterials zurückgewonnen und 38.5 mg (0.12 mmol, 25% Ausbeute) des gewünschten Produktes in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f: 0.22 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.90 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.58 (1H, s), 6.56 (1H, d), 5.71 (1H, t), 5.01 (1H, d), 3.72–3.61 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.38 (1H, t), 2.18–2.00 (4H, m), 1.82 (3H, s), 1.81 (2H, quint). MS (CI, m/z): 315 (M+H⁺).

g) (5S)-N-(Imidazo[2,1-a]-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-7-yl)-5-acetamidomethyl-1,3-oxazolidin-2-on

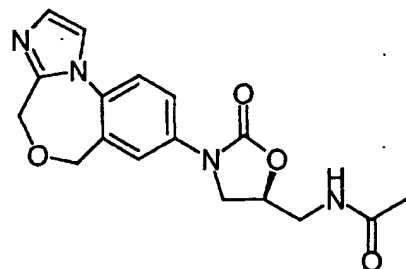


Eine Lösung von 38.5 mg (0.12 mmol) (2R)-1-(Imidazo[2,1-a]-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-7-yl)amino-3-acetamidopropan-2-ol in 2 ml wasserfreiem Dioxan wird mit 19.9 mg (0.12 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde werden weitere 19.9 mg (0.12 mmol) CDI zugesetzt und der Ansatz über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Einrotieren wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Flash-Chromatographie, Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). Es werden 22.2 mg (0.065 mmol, 53% Ausbeute) eines weissen, wachsartigen Feststoffs erhalten.

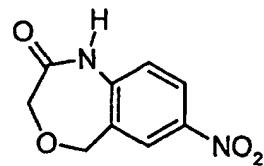
R_f: 0.27 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.24 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.41 (1H, d), 6.93 (1H, d), 4.78–4.68 (1H, m), 4.18 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.43 (2H, t), 2.64–2.51 (4H, m), 2.20–2.10 (2H, m), 1.34 (3H, s). MS (CI, NH₃, m/z): 341 (M+H⁺).

Beispiel 2

(5S)-N-(Imidazo[2,1-a]-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-7-yl)-5-acetamidomethyl-1,3-oxazolidin-2-on



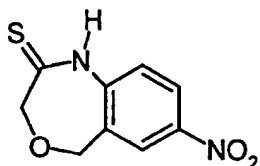
a) 7-Nitro-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-2-on



Eine Suspension von 1.0 g (6.15 mmol) 4-Oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-2-on (CAS 3693-08-1) in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure wird bei 0°C langsam mit einem Gemisch von 1.6 ml konzentrierter Schwefelsäure und 0.4 ml (6.15 mmol) konzentrierter Salpetersäure versetzt. Nach drei Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.2 g (5.76 mmol, 94% Ausbeute) des gewünschten Produktes in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10.78 (1H, s breit), 8.13 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.30 (1H, d), 4.83 (2H, s), 4.54 (2H, s). MS (ESI⁺, m/z): 359 (2 · M+Na⁺), 337 (2 · M+H⁺), 191 (M+Na⁺), 169 (M+H⁺).

b) 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahydro-4-oxabenzazepin-2-thion



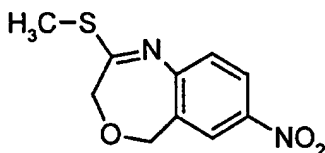
5

1.20 g (5.76 mmol) 7-Nitro-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin-2-on und 1.40 g (3.46 mmol) Lawessons Reagenz werden in 25 ml trockenem Toluol gelöst und eine Stunde unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester, 3 : 7). Es werden 0.80 g (3.67 mmol, 62% Ausbeute) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

R_f: 0.63 (Essigester).

15

c) 4,5-Dihydro-2-methylsulfanyl-7-nitro-4-oxa-3H-benzazepin



20

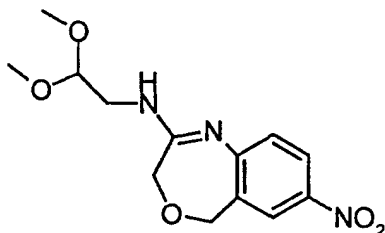
Eine Lösung von 0 : 80 g (3.57 mmol) 7-Nitro-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin-2-thion in 25 ml trockenem Aceton wird bei Raumtemperatur mit 0.99 g (7.14 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und tropfenweise mit 0.33 ml (5.35 mmol) Methyljodid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Einrotieren werden 0.48 g (2.01 mmol, 57% Ausbeute) eines blaßgelben Feststoffs erhalten.

30

R_f: 0.53 (Cyclohexan/Essigester, 3 : 7). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.32 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), unter DMSO-Signal (3H, s). MS (CI, NH₃, m/z): 256 (M+NH₄⁺), 239 (M+H⁺).

d) 2-(2,2-Dimethoxyethyl)amino-7-nitro-4-oxa-4,5-dihydro-3H-benzazepin

35



40

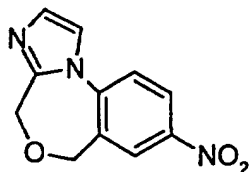
Eine Lösung von 0.48 g (2.01 mmol) 2-Methylsulfanyl-7-nitro-4-oxa-4,5-dihydro-3H-benzazepin und 0.52 ml (4.53 mmol) Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal in 20 ml Ethanol wird 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Es wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Filtration wird die Lösung eingedampft. Es werden 500 mg (1.69 mmol mmol, 84% Ausbeute) des gewünschten Produktes in Form eines beigefarbenen Feststoffs erhalten.

50

R_f: 0.19 (Cyclohexan/Essigester, 1 : 1). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.21 (1H, d), 8.17 (1H, t), 8.13 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 4.61 (1H, t), 4.48 (2H, s), 4.07 (2H, s), 3.46 (2H, pseudo-t), 3.30 (6H, s).

e) Imidazo[2,1-a]-7-nitro-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzazepin

55



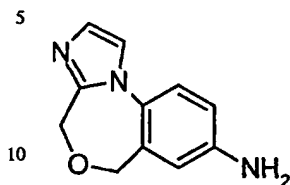
60

Eine Lösung von 500 mg (1.69 mmol) 2-(2,2-Dimethoxyethyl)amino-7-nitro-4-oxa-4,5-dihydro-3H-benzazepin in 8.75 ml Methanol wird mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure versetzt und 2.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2-molarer Natronlauge neutralisiert. Es wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Flash-Chromatographie, Kieselgel, Essigester). Es werden 83 mg (0.36 mmol, 21% Ausbeute) eines blaß beigefarbenen Feststoffs erhalten.

65

R_f : 0.17 (Ethylacetat). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.58 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.20 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.63 (2H, s).

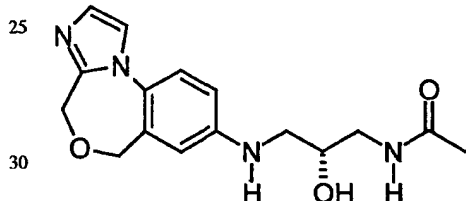
f) Imidazo[2,1-a]-7-amino-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin



Eine Lösung von 83 mg (0.36 mmol) Imidazo[2,1-a]-7-nitro-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-benzoazepin in 5 ml Methanol wird mit 10 mg Palladium auf Kohle (10%) und 226.3 mg (3.59 mmol) Ammoniumformiat versetzt und in ein auf 75°C vorgeheiztes Ölbad gehängt. Nach 12 Stunden läßt man abkühlen und das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur fil-
15 triert. Das Filtrat wird vom Lösemittel befreit und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird zweimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels verbleiben 56.5 mg (0.28 mmol, 78% Ausbeute) eines beigefarbenen Feststoffs.

R_f : 0.52 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.58 (1H, d), 7.27 (1H, d),
20 7.03 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 6.68 (1H, d), 5.42 (2 H, br s), 4.43 (2H, s), 4.24 (2H, s). MS (CI, NH_3 , m/z): 403 ($2 \cdot \text{M}+\text{H}^+$), 202 ($\text{M}+\text{H}^+$).

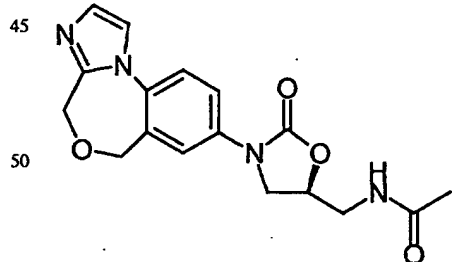
g) (2R)-1-(Imidazo[2,1-a]-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-7-yl)amino-3-acetamidopropan-2-ol



Eine Lösung von 53 mg (0.26 mmol) Imidazo[2,1-a]-7-amino-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydro-benzoazepin in 10 ml Dichlor-
35 methan wird mit 63.6 mg (0.55 mmol) (2S)-N-Acetyl-2,3-epoxyaminopropan und 300 mg Kieselgel versetzt. Das Löse-
mittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 15 Stunden lang stehen ge-
lassen. Anschließend wird das Produkt chromatographisch isoliert (Flash-Chromatographie, Kieselgel, Dichlormethan/
Methanol, 100 : 7.5). Es werden 34 mg (0.13 mmol, 64% Ausbeute) des Ausgangsmaterials zurückgewonnen und
21.7 mg (68.5 μmol , 26% Ausbeute) des gewünschten Produktes in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f : 0.17 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.89 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.31
40 (1H, d), 7.03 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 5.90 (1H, t), 5.02 (1H, d), 4.42 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.73–3.60 (1H, m),
3.32–2.83 (4H, m), 1.82 (3H, s). MS (CI, NH_3 , m/z): 317 ($\text{M}+\text{H}^+$).

h) (5S)-N-(Imidazo[2,1-a]-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzoazepin-7-yl)-5-acetamido-methyl-1,3-oxazolidin-2-on



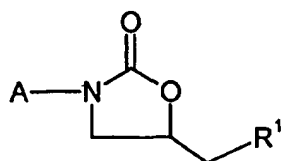
Eine Lösung von 20.0 mg (58.4 μmol) (2R)-1-(Imidazo[2,1-a]-4-oxa-1,3,4,5-tetrahydrobenzo-azepin-7-yl)amino-3-
55 acetamidopropan-2-ol in 1 ml wasserfreiem Dioxan wird mit 10.3 mg (63 μmol) Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und
unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde werden weitere 10.3 mg (63 μmol) CDI zugesetzt und der Ansatz
über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in
Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Einrotieren wird das Rohprodukt chromatographisch
60 gereinigt (Präparative DC, Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). Es werden 8.4 mg (24.5 μmol , 39% Ausbeute)
eines weissen Feststoffs erhalten.

R_f : 0.40 (Dichlormethan/Methanol, 100 : 10). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.28 (1H, t); 7.82 (1H, dd),
7.73 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.83–4.71 (1H, m), 4.53 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.20 (1H, pseudo-t),
3.81 (1H, dd), 3.45 (2H, pseudo-t), 1.36 (3H, s). MS (CI, NH_3 , m/z): 343 ($\text{M}+\text{H}^+$), 299 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$).

65

Patentansprüche

1. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

 R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^3$, $-O-SO_2-R^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

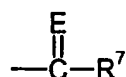
worin

 R^3 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^4 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl bedeutet, R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten, oder

E

 R^5 Wasserstoff bedeutet,

und

 R^6 einen Rest der Formel

bedeutet,

worin

E ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

 R^7 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy oder Trifluormethyl bedeutet, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R^7 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

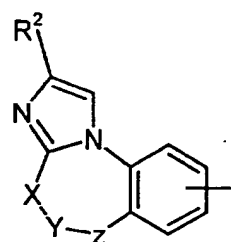
oder

 R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

oder

 R^7 einen Rest der Formel $-NR^8R^9$ bedeutet,

worin

 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, A für einen Rest der Formel

steht, worin

 R^2 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder

O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro; geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder

 R^2 Reste der Formeln $-O-R^{10}$, $-CO-R^{11}$ oder $NR^{12}R^{13}$ bedeutet,

worin

 R^{10} Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R¹¹ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, oder

R¹¹ eine Gruppe der Formel -NR¹⁴R¹⁵ bedeutet, worin

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹⁶ oder -CM-NR¹⁷R¹⁸ bedeuten, worin

R¹⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

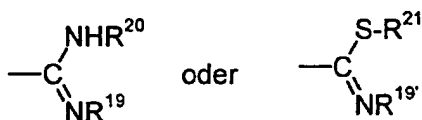
M ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder R¹² Wasserstoff bedeutet

und

R¹³ einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R¹⁹ und R^{19'} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und X, Y und Z unabhängig voneinander ausgewählt werden aus -CH₂-, -O- und -S-, mit der Maßgabe, daß höchstens eines von X, Y und Z -O- oder -S- ist, und deren Salze und N-Oxide.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR³, -O-SO₂-R⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

worin

R³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

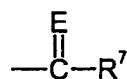
R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten,

oder

R⁵ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁶ einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

E ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁷ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

R⁷ einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ bedeutet,

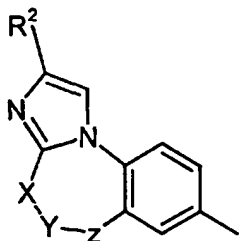
worin

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, und

- R² Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, oder
- R² Reste der Formeln O-R¹⁰, -CO-R¹¹ oder -NR¹²R¹³ bedeutet, 5
worin
R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
R¹¹ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder 10
R¹¹ eine Gruppe der Formel -NR¹⁴R¹⁵ bedeutet,
worin
R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹⁶ bedeuten, 15
worin
R¹⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, und deren Salze und N-Oxide.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, in welcher 20
R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR³, -O-SO₂-R⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,
worin
R³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten, 25
oder
R⁵ Wasserstoff bedeutet,
und
R⁶ einen Rest der Formel 30
- $$\begin{array}{c} \text{E} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^7 \end{array}$$
- bedeutet, 35
worin
E ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
und
R¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl oder wahlweise Wasserstoff bedeutet, oder
Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder 40
Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R¹ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
oder 45
R¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,
oder
R⁷ einen Rest der Formel -NR⁸R⁹ bedeutet, 50
worin
R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist, und
R² Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet, 55
R² Reste der Formeln -O-R¹⁰, -CO-R¹¹ oder -NR¹²R¹³ bedeutet, worin
R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, 60
R¹¹ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder
R¹¹ eine Gruppe der Formel -NR¹⁴R¹⁵ bedeutet, worin
R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, 65
R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹⁶ bedeuten, worin
R¹⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide.

4. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß A eine Gruppe der Formel



ist.

5. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

X, Y und Z -CH₂- sind, oder

X und Z -CH₂- sind und Y -O- ist.

6. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R² Wasserstoff ist.

7. Verbindungen nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für -NR⁵R⁶ steht, worin R⁵ Wasserstoff und R⁶ -CO-R⁷ ist, worin R⁷ (C₁-C₆)Alkyl ist.

8. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

A-NO₂ (II)

in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-NH₂ (III)

in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

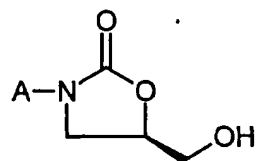
A-NH-CO₂-CH₂-C₆H₅ (IV)

in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia)

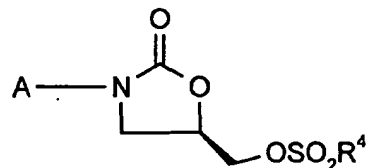
in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

herstellt,

und/oder

[B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

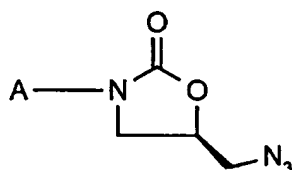


(Ib)

in welcher

A und R⁴ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, überführt,

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



(Ic)

5

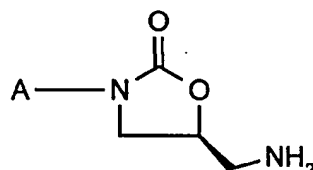
in welcher

10

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit $(C_1-C_4-O)_3P$ oder Ph_3P , vorzugsweise $(CH_3O)_3P$ in inerten Löse-
mitteln, und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

15



(Id)

20

in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
überführt,

25

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel
(V)

$D-CO-R^7$ (V)

30

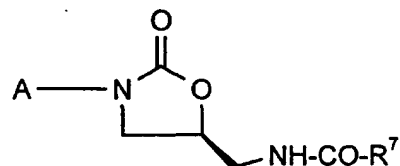
in welcher

R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat
und

D für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^9$ steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

35



(Ie)

40

in welcher

A und R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
herstellt,

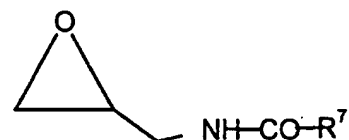
45

oder

[C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^7$

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der all-
gemeinen Formel (VI)

50



(VI)

55

in welcher

R^7 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen oder racemischen, substituier-
ten Hydroxy-Amiden umgesetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder ra-
cemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden, und gegebenenfalls eine Alkylierung nach
üblichen Methoden durchführt.

60

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$A-NO_2$ (II)

65

in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-NH₂ (III)

5

in welcher

A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung von Arzneimitteln.

12. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65